

اثر بخشی بالینی اسپری سالبوتامول در درمان برونشیت

دکتر نعمت بیلان: استاد بیماریهای کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: bilan@tbzmed.ac.ir

دکتر نازنین سید صدری: رزیدنت بیماریهای کودکان

دریافت: ۸۵/۷/۲۶ پذیرش: ۸۵/۹/۱۵

چکیده

زمینه و اهداف: برونشیت شایعترین عفونت راههای تنفسی تحتانی در طی سال اول زندگی بوده و سالیانه تقریباً ۱٪ شیرخواران سالم بدلیل این بیماری بستری می شوند. درمان آن عمدتاً حمایتی بوده ولیکن در مطالعات متعدد به نقش برونکودیلاتورها از جمله ایپی نفرین و سالبوتامول تاکید شده است. مطالعه ای که در آن از اسپری سالبوتامول استفاده شده باشد یافت نشد فلذا مطالعه حاضر جهت نشان دادن اثر بخشی این روش طراحی گردید.

روش بررسی: در یک کارآزمایی بالینی صد کودک مبتلا به برونشیت بطور تصادفی در دو گروه ۵۰ نفره تحت درمان با اسپری سالبوتامول (دوپاف هر ۴ ساعت از طریق دم یار اطفال ماسکدار) و ایپی نفرین از طریق نیبولایزر (۰/۲ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن از محلول ۱/۱۰۰۰ با ۳/۵ سی سی سرم فیزیولوژی هر ۴ ساعت) قرار گرفتند. شیرخواران دو تا دوازده ماهه با علائم بالینی برونشیت شامل عفونت حاد راههای هوایی تحتانی همراه با تب، رینیت، تاکی پنه، ویزینگ، افزایش تلاش تنفسی، وارد مطالعه شده و بیماران دارای مشکل قلبی-ریوی و یا کسانیکه دارای تاریخچه مصرف برونکودیلاتور قبل از این بیماری و یا سابقه بستری بدلیل ویزینگ و یا مصرف کورتیکواستروئید بوده و یا بدلیل برونشیت شدید در ICU بستری بودند از مطالعه خارج شدند.

یافته ها: دو گروه از نظر سن با $p=0/2$ و از نظر جنس با $p=0/6$ و نیز از نظر دو فاکتور اساسی یعنی طول بستری با $p=0/1$ و زمان بازگشت به تغذیه با $p=0/47$ فاقد اختلاف معنی دار بوده اند و انجام F Test به ترتیب با $p=0/3$ و $p=0/7$ برای متغیرهای فوق مؤید هیپوتر Null میباشد.

نتیجه گیری: با توجه به سهولت دسترسی و جلب مشارکت والدین در درمان بیماران و نیز فقدان تفاوت معنی دار در نتایج، استفاده از اسپری سالبوتامول در درمان برونشیت توصیه میشود.

کلید واژه ها: برونشیت، اسپری سالبوتامول، برونکودیلاتور

مقدمه

این بیماری شایعترین عفونت راههای هوایی تحتانی در طی سال اول زندگی بوده و سالیانه تقریباً ۱٪ کودکان بدلیل آن بستری می شوند. بیماری خودبخود محدود شونده و عمدتاً با RSV^۱ همراه بوده و انسداد برونشیول بدلیل ادم و تجمع موکوس همراه می باشد. درمان بیماری عمدتاً حمایتی و با استفاده از اکسیژن کمکی و مایعات داخل وریدی بوده و استفاده از برونکودیلاتورها مورد مناقشه است (۴).

مثلاً در مطالعه Glenn که بصورت متاآنالیز میباشد، فعلاً شواهد قطعی دال بر حمایت یا رد اثربخشی بتاآگونیست ها در درمان برونشیت یافت نشده است (۵).

در مقابل مطالعه Chevallier روی ۳۳ کودک مبتلا، سالبوتامول را در مقایسه با پلاسبو دارای تاثیرات معنی دار در درمان برونشیت از نظر تعداد تنفس، استفاده از عضلات فرعی تنفس و ویزینگ نشان میدهد (۶).

برونشیت یک سندرم بالینی از بیماری ویروسی حاد راههای هوایی تحتانی است که با تب، کوریزا، ویزینگ بازدمی و دیسترس تنفسی خود را نشان میدهد. تقریباً ۸۰٪ موارد در سال اول زندگی روی داده ونقطه اوج بروز آن ۶-۲ ماهگی است. از عوارض بیماری میتوان هیپوکسمی و آپنه را نام برد. آپنه ممکن است در ۲۵-۱۰٪ کودکان بستری شده با این بیماری دیده شود. هیپوکسمی نیز از ناهمخوانی نسبت ونتیلاسیون-پرفوزیون حاصل میشود. عفونت ثانویه از عوارض ناشایع بیماری بوده و در ۱/۲٪ موارد دیده میشود (۱).

احتمال پیدایش آسم در مبتلایان به برونشیت بیش از گروه کنترل است، بطوریکه با پیگیری ۵ ساله این امکان ۴۰٪ در مقابل ۱۰٪ گروه کنترل و در پیگیری ۱۰-۵ ساله به ترتیب ۲۲٪ و ۱۰٪ بوده است (۲-۳).

1. Ventilation-perfusion mismatch
2. Respiratory syncytial virus

شامل شده و نیز برای فرورفتگی قفسه سینه و مکان آن (فوق ترقه، زیر دنده، بین دنده) و شدت آن (خفیف تا شدید) امتیاز معادل ۳ داده می شد. برای آنالیز داده ها از تی تست وکای دو و نیز F test و $p=0/5$ استفاده شد.

یافته ها

دو گروه تحت درمان با اسپری سالبوتامول و اپی نفرین از نظر سنی به ترتیب بامیانگین 4 ± 6 ماه و $5 \pm 3/6$ فاقد اختلاف معنی دار بوده ($p=0/2$) و از نظر جنسی نیز گروه سالبوتامول ۳۰ نفر مذکر، ۲۰ نفر مونث و گروه اپی نفرین ۲۸ مذکر و ۲۲ مونث را شامل می شد $p=0/6$ از نظر شدت علائم بالینی نظیر ویزینگ و همچنین فرورفتگی قفسه سینه و نیز تغذیه غیرطبیعی (کمتر از نرمال یا عدم تغذیه) و نیز نتایج پالس اکسی متری دو گروه فاقد اختلاف معنی دار بوده اند (جدول ۱).

جدول ۱: ویژگیهای بیماران بستری شده براساس نوع درمان

متغیر	اپی نفرین	اسپری سالبوتامول
ویزینگ	۴/۸	۵/۱
دیسترس تنفسی	۳/۲	۳/۳
SaO2	$92/3 \pm 2/1$	$92/5 \pm 1/9$
تغذیه غیر طبیعی	۷/۸۸	۷/۸۵

به لحاظ فاکتورهای اساسی Outcome نظیر طول مدت بستری با (میانگین $1/31 \pm 3/91$) و (میانگین $3/47 \pm 1/31$). ترتیب در گروههای تحت درمان با سالبوتامول و اپی نفرین و $p=0/1$ و نیز زمان بازگشت به تغذیه با (میانگین 15 ± 91) ساعت و (میانگین $9/37 \pm 13/68$) ساعت به ترتیب در دو گروه فوق و $p=0/47$ فاقد اختلاف معنی دار و انجام F Test نیز به ترتیب با $p=0/7$ و $p=0/3$ برای متغیرهای فوق، مؤید هیپوتر Null بوده و دو شیوه درمان را دارای اثر یکسان معرفی می نماید.

بحث

این مطالعه جهت بررسی اثر بخشی اسپری سالبوتامول در درمان برونشیتولیت طراحی و اجرا شد. یافته ها نشان میدهند که تفاوت معنی داری بین این روش با تجویز آدرنالین از طریق نیبولایزر وجود ندارد. اگرچه استفاده از برونکودیلاتورها در درمان برونشیتولیت در مطالعات مختلف مورد مناقشه است، ولیکن Man fred Mool، ضرورت استفاده از این داروها را در درمان برونشیتولیت با استفاده از تغییرات تست های فونکسیون ریوی بدنبال تجویز آنها مطرح مینماید (۷).

مطالعه Varinde singh نیز اثر آدرنالین و سالبوتامول را با استفاده از Nebulizer در این بیماری بررسی و نقش آدرنالین را در بهبود دیسترس تنفسی و SaO2 برجسته تر میداند (۸). در مقابل مطالعه Longley نیز در عین حالیکه آدرنالین را ارجح میداند ولیکن تفاوت معنی داری در طول مدت بستری در بیمارستان گزارش نمی کند (۹).

ویا مطالعه Clarie بر روی ۱۹۴ بیمار (شامل ۹۹ مورد و ۹۵ پلاسبو) در مقایسه نقش آدرنالین در درمان، دارو را فاقد اثر معنی دار در کاهش مدت زمان بستری دانسته، با این وجود اعلام میدارد که ۹۸-۶۸٪ کودکان مبتلا به این بیماری در بیمارستان سطح ۳ کانادا از برونکودیلاتور استفاده میکنند که این عدد در اروپا ۵۴٪ و در استرالیا ۸۸٪ بوده و ۲۰٪ آنرا نیز آدرنالین بخود اختصاص میدهد (۴).

در مطالعات مختلف از اپی نفرین یا سالبوتامول بصورت نیبولایزر استفاده شده ولیکن مطالعه ایکه در آن از اسپری سالبوتامول استفاده شده باشد، یافت نشد، لذا مطالعه حاضر جهت تعیین اثر بخشی این روش درمان طراحی شد.

مواد و روش ها

در یک کار آزمائی بالینی^۱ یکصد کودک مبتلا به برونشیتولیت که از دی ماه ۱۳۸۳ لغایت فروردین ۱۳۸۵ در بیمارستان بستری شدند بطور تصادفی به دو گروه ۵۰ نفری تقسیم و گروه اول تحت درمان با اسپری سالبوتامول دوپاف هر ۴ ساعت از طریق دم یار اطفال ماسکدار و گروه دوم اپی نفرین از طریق نیبولایزر به میزان ۰/۲ mg برای هر کیلوگرم وزن بدن از محلول ۱/۱۰۰۰ با ۳/۵ cc سرم فیزیولوژی هر ۴ ساعت قرار گرفتند.

البته برای پرهیز از تاخیر در درمان در بدو ورود و در اورژانس بیمارستان هر دو گروه یکبار از اپی نفرین با نیبولایزر بهره مند شده و با اعزام بیمار به بخش و فراهم سازی امکانات لازم، درمان به روش فوق ادامه می یافت.

شیرخواران ۱۲-۲ ماهه با علائم بالینی برونشیتولیت شامل عفونت حاد راههای هوایی تحتانی همراه با تب، رینیت، تاکی پنه، ویزینگ، افزایش تلاش تنفسی وارد مطالعه شده و بیماران دارای مشکل قلبی - ریوی و یا کسائیکه تاریخچه مصرف برونکودیلاتور قبل از این بیماری و یا سابقه بستری بدلیل ویزینگ و یا مصرف کورتیکواستروئید داشته و یا بدلیل برونشیتولیت شدید در بخش مراقبتهای ویژه بستری شده و یا تعداد تنفس بیش از ۱۰۰ در دقیقه و یا ضربان بیش از ۱۸۰ در دقیقه داشته و یا دارای سابقه بیماریهای مزمن ریوی ناشی از^۲ و یا تنفس مکانیکی بوده اند از مطالعه خارج شدند. برای انجام مطالعه تمامی والدین نسبت به موضوع توجیه و رضایت نامه اخذ گردید.

هر روز صبح دیسترس تنفسی و ویزینگ بیماران بررسی و نتایج پالس اکسی متری یادداشت می شد. طول مدت بستری اندازه گیری شده و تنها روزهاییکه بیمار بدلیل برونشیتولیت دارو دریافت و یا از اکسیژن استفاده کرده و یا مایعات پارانترال دریافت می نمود، به عنوان روزهای بستری تلقی می شد. برای ارزیابی شدت علائم بالینی نظیر ویزینگ و فرورفتگی قفسه سینه از (Respiratory distress assessment instrument) استفاده شد که در آن براساس ویزینگ دمی یا باز دمی و وجود آن در ابتدا یا انتها و یا تمام طول بازدم و دم امتیاز داده شده که حداکثر ۲ الی ۴ را

نگاه مجدد به مطالعات فوق و مقایسه نتایج آنها با مطالعه ما نشان می‌دهد که علیرغم مناقشه در نقش برونکودیلاتورها در درمان برونشیولیت عملاً در بسیاری از نقاط جهان گرایش به سمت استفاده از این داروها بوده و از طرف دیگر مطالعات متعدد نیز اثربخشی این دو دارو را در یک سطح قلمداد نموده ولیکن مطالعه ای که در آن از اسپری سالبوتامول استفاده شده باشد بدست نیامد، تا بطور دقیق تر با مطالعه ما قابل مقایسه باشد.

نتیجه گیری

با توجه به فقدان اختلاف معنی دار در نتایج و نیز سهولت دسترسی و نیز امکان جلب مشارکت والدین، استفاده از اسپری سالبوتامول با دم یار اطفال ماسکدار در درمان برونشیولیت توصیه می شود.

براساس مطالعه Mary در ۱۴۹ شیرخوار زیر ۱۲ ماه که بر مبنای مقایسه اثر بخشی آدرنالین - سالبوتامول و پلاسبو انجام شد، تفاوت معنی داری از نظر تأثیر این دو دارو در outcome اولیه یعنی طول مدت بستری و ثانویه یعنی بازگشت به حال نرمال از نظر اکسیژناسیون و هیدراتاسیون و دیسترس تنفسی خفیف دیده نشد که مشابه یافته های ما می باشد (۱۰).

در مطالعه Ralstons نیز تفاوت معنی داری در اثر بخشی دو داروی آدرنالین و آلبوترول که بصورت نبیولایزر استفاده شده بود، وجود نداشت (۱۱).

در مطالعه Hartling نیز اثر ای نفرین در درمان سرپائی برونشیولیت ارجح اعلام شده که با توجه به ماهیت بیمارستانی مطالعه ما، شاید نتایج آن قابل تعمیم نباشد (۱۲).

بررسی Reijonent نیز هر دو داروی فوق را در درمان برونشیولیت هم Safe و هم مفید دانسته ولیکن بهبودی در درجات علائم بالینی را با ای نفرین بیشتر میدانند (۱۳).

References

- Alexander Kc, James D, dele Davies. Respiratory syncytial virus Bronchiolitis. *Journal of the National Medical association* 2005; **97**(12): 1708-13.
- Open show PJM, Dean GS, Culley FJ. Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: clinical and research approaches. *Pediatric infect Dis j.* 2003; **22**: 258-65.
- Kneyber MCJ, styberg EW,degroot R. Long term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta pediatr.* 2000; **89**: 654-60.
- Wainwright C, Altamirano L, Cirujano M. A multicenter, randomized, Double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infant with acute bronchiolitis. *N Engl J med* 2003; **349**: 27-35.
- Glenn Flores, Ralph IH. Efficacy of β 2-Agonists in bronchiolitis: a Reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997; **100**(2): 223-39.
- Chevalier B, Aegorator p, parat S, Bidate E, Renaud C, Lagardere B. Comparative study of nebulized salbutamol against placebo in the acute phase of brochiolitis in 33 infants aged 1-6 months. *Arch pediatr* 1995; **2**(1): 11-17.
- Monfred E, weinhandl E, Gruber W. Assessment of bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**: 763-768.
- Varinde S, Madhusmita Som R. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract in infection in infants. *Indian pediatrics* 2002; **39**: 12-22.
- Langley MJ, Smith BM, Leblanc CJ, Joudrey H, Ojah RC, pianosi P. racemic epinephrine compared to salbotamol in hospitalized young children with bronchiolitis. A randomized controlled trial. *BMC pediatrics* 2005; **5**: 7.
- Mary Lo. Epinephrine VS. Albuterol in infants with acute viral bronchiolitis. *Pediatrics* 2002; **141**: 818-24.
- Ralston S, Hartenberger C, Anaya T, Qualls C, Kelly HW. Randomized, placebo controlled trial of albuterol and epinephrine at equipotent β 2 agonist doses in acute bronchiolitis. *Pediatr pulmonol* 2005; **40**(4): 292-299.
- Hartling L, wiebe N, Russell K, patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch pediatr Adolesc Med* 2003; **157**(10): 957-64.
- Reijonen T, Korppi M, pitkakangas S, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch pediatr Adolesc Med* 1995; **149**(6): 686-92.